

# 妊娠ラットへのBetamethasone投与による胎仔および母獣死亡

著者	長江 裕康
号	2766
発行年	1995
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21198">http://hdl.handle.net/10097/21198</a>

氏 名（本籍）	なが 長	え 江	ひろ 裕	やす 康
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 第 2 7 6 6 号			
学位授与年月日	平 成 7 年 3 月 8 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭 和 63 年 3 月 25 日 東北大学医学部医学科卒業			
学 位 論 文 題 目	妊娠ラットへの Betamethasone 投与による胎仔 および母獣死亡			

（主 査）

論文審査委員	教授 矢 嶋	聴	教授 阿 部 圭 志
	教授 笠 井 憲 雪		

# 論文内容要旨

## 研究背景・目的

現在、臨床の場で、妊娠 30 週未満の切迫早産の妊婦に対して、未熟児の呼吸促迫症候群の予防のために、胎盤通過性にすぐれた glucocorticoid であると考えられている dexamethasone あるいは betamethasone (BM) を 1 日に複数回投与することがある。妊娠中の glucocorticoid 投与の安全性および有用性については、動物実験も含めて、これまでいくつか報告されているが、依然として十分な結論が得られていない現状である。そこで今回われわれは、BM の妊娠ラットへの投与実験を行い、胎仔および母獣への影響を検討した。

## 研究結果

1) 妊娠 15 日目より BM を妊娠ラットの腹腔内に投与し、胎仔・母獣におよぼす影響を検討した。コントロール (N=5) は、妊娠 15 日目より、生理食塩水 : 0.5ml/kg を 1 日 2 回腹腔内に投与した妊娠ラットとし、妊娠 20 日目に蛋白尿、糖尿、収縮期血圧を測定した後、pentobarbital 麻酔下で開腹し、胎仔数、胎仔体重を計測した。いずれも妊娠前に比して、血圧は低下しており、蛋白尿には変化がなく、糖尿は陰性であった。1 日 2 回 BM : 0.5mg/kg 投与群 (N=5) では、妊娠 19 日目から妊娠 20 日目にかけて 4 匹の母獣が死亡した。1 日 2 回 BM : 0.25mg/kg 投与群 (N=5) でも、妊娠 18 日目から妊娠 19 日目にかけて 3 匹の母獣が死亡した。BM 注入時に出血傾向の著明なラットに母獣死亡が頻発したり、死亡後開腹時に腹腔内出血が高頻度に認められた。1 日 2 回投与群の生き残った 3 匹は、妊娠 20 日目に開腹したところ、全胎仔が死亡しており、胎盤は子宮壁より剥離していた。妊娠前に比して、血圧は上昇し、蛋白尿は亢進した。糖尿が強陽性 (>2000mg/dl) になったラットも 1 匹いた。

2) BM 1 日 2 回投与による胎仔・母獣への影響における、性ステロイドの関与を検討するために、BM と同時に結合型 estrogen (E) と progesterone (P) を投与した。妊娠 15 日目より、BM : 0.5mg/kg と同時に、E : 0.05mg/kg、あるいは P : 1mg/kg を 1 日 2 回腹腔内に投与した。BM・E 同時投与群 (N=3) では、妊娠 17 日目から妊娠 18 日目にかけて 2 匹の母獣が死亡した。BM・E 同時投与群の残り 1 匹と、BM・P 同時投与群 (N=4) においては、妊娠 20 日目に蛋白尿、糖尿、収縮期血圧を測定した後、開腹した。妊娠前に比して、血圧は上昇し、蛋白尿は亢進していた。糖尿が強陽性を示したラットも 2 匹いた。またどの群においても、全胎仔死亡が認められた。

3) 非妊娠ラットに 1 日 1 回、あるいは 1 日 2 回 BM を投与して、その効果の違いを検討した。

1日1回投与群(N=10)では、6日間1日1回BM:1mg/kgを腹腔内に投与し、1日2回投与群(N=10)では、6日間1日2回BM:0.5mg/kgを腹腔内に投与した。投与前日と6日目に、体重、蛋白尿、糖尿、収縮期血圧を測定した。両群間の投与前の体重、血圧、蛋白尿に有意の差は見られなかった。BM投与後において、1日2回投与群は、1日1回投与群に比して、体重が有意に( $P<0.0001$ )軽く、血圧が有意に( $P<0.0001$ )高く、蛋白尿が有意に( $P<0.05$ )亢進していた。1日1回投与群の糖尿は、BM投与前後も、全て陰性であった。1日2回投与群の糖尿は、BM投与前には全て陰性であったが、BM投与後には全て強陽性を示した。雄ラットにおいても同様な実験を行った。雌ラットと同様に、BM投与後において、1日2回投与群(N=10)は、1日1回投与群(N=10)に比して、体重が有意に軽く、血圧が有意に高く、蛋白尿が有意に亢進していた。しかし、雄ラットにおいては、両群ともに糖尿は、BM投与前後も全て陰性であった。

4) BM投与による糖尿の出現に、性ステロイドが関連しているかどうかを検討した。1日2回BM:0.5mg/kgと同時にE:0.2mg/kgあるいはP:5mg/kgを雄ラットの腹腔内に投与した。BM・P同時投与群(N=5)の糖尿検査において、3日間投与後に3匹のラットが陰性であったが、2匹のラットが強陽性を示し、5日間投与後には全てが強陽性を示した。BM・E同時投与群(N=5)の糖尿検査でも、3日間投与後に1匹が強陽性を示し、5日間投与後には全てが強陽性を示した。なお、E単独投与群(N=3)とP単独投与群(N=3)では、糖尿は陰性のままであった。

## 結 論

1) 妊娠ラットへの1日2回BM:0.25mg/kgの投与により、胎仔および母獣死亡が惹起された。胎仔死亡の原因として常位胎盤早期剥離である可能性が、また母獣死亡の原因としてDICである可能性が示唆された。

2) 1日に複数回、BMを母体へ投与することは、母体・胎児の双方にとって、危険が大きい可能性があると思われた。

3) ラットへの1日2回BM投与により、血圧上昇、蛋白尿亢進が認められた。よって、glucocorticoidの産生増加かつ増加パターンの変化が妊娠中毒症発症原因の一つである可能性が示唆された。

4) 雌ラットへの1日2回BM投与により、糖尿が陽性になることが示された。よって、glucocorticoidの産生増加かつ増加パターンの変化が妊娠糖尿病発症の原因の一つである可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

現在、臨床の場で、妊娠 30 週未満の切迫早産の妊婦に対して、未熟児の呼吸促進症候群の予防を目的として、胎盤通過性に優れた glucocorticoid であると考えられている、dexamethasone あるいは betamethasone を投与することがある。一般に、betamethasone : 12mg を 12-24 時間間隔で 2 回、あるいは dexamethasone : 5mg を 12 時間間隔で 4 回の筋肉内投与が行われている。1983 年に、Novy らは、妊娠したアカゲザルを用い、0.08mg/kg 以上の dexamethasone を 1 日 2 回投与することで子宮内胎仔死亡が発生したと報告した。残念ながら、Novy らの報告には、1 日 1 回投与についての記載は見られない。妊娠動物に対する glucocorticoid 投与実験は、その他にもいくつかあり、それらのほとんど全ては 1 日 1 回投与による胎仔発育遅延効果を報告しているが、1 日複数回投与によりどのような影響が生じるかについて研究したものはない。本研究では、妊娠したウィスター・ラットを用い、1 日 1 回ないし 1 日 2 回 betamethasone を投与して、胎仔および母獣への影響を検討している。さらに、非妊娠雌ラットへも 1 日 1 回ないし 1 日 2 回 betamethasone を投与し、体重、血圧、蛋白尿、糖尿におよぼす影響を検討している。

妊娠 15 日目より 1 日 1 回 betamethasone (1.0mg/kg) を 6 日間腹腔内に投与した 5 匹のラットでは、胎仔発育の遅延効果が認められた。1 日 2 回 betamethasone (0.25 あるいは 0.5mg/kg) を投与した 10 匹のラットでは、7 匹が妊娠 18-20 日の間に死亡した。生き残った 3 匹のラットを妊娠 20 日目に、pentobarbital sodium (30mg/kg) を投与し十分な麻酔効果が得られた後、開腹したところ全胎仔死亡が認められた。死亡した母獣ラットでは、betamethasone 注入時に出血傾向が頻回に見られ、また時として開腹時に腹腔内出血が見られたことより、母獣死亡の原因が胎仔死亡に続発した DIC である可能性を示唆している。死亡した胎仔の胎盤は、高頻度に子宮壁より剥離しており、胎仔死亡の原因の一つとして胎盤早期剥離が関与している可能性を示唆している。

1 日 1 回 betamethasone (1.0mg/kg) を 6 日間腹腔内に投与した 10 匹の非妊娠雌ラットでは、投与前に比して、投与後に体重は有意に減少し、血圧は有意に上昇したが、蛋白尿、糖尿には有意な変化が認められなかった。1 日 2 回 betamethasone (0.5mg/kg) を投与した 10 匹のラットでは、投与前に比して、体重は有意に減少し、血圧は有意に上昇したが、1 日 1 回投与群の投与後に比しても有意差が認められている。さらに、1 日 2 回投与群では、投与前に比して、投与後の蛋白尿は有意に亢進し、投与前に陰性であった糖尿は、投与後に強陽性 (>2000mg/dl) に変化した。

本研究の結果より、妊娠時の胎仔・母獣に対してのみならず、非妊娠時のさまざまな症状に対しても、betamethasone の 1 日 2 回投与時の効果は、1 日 1 回投与時の効果に比して、遙かに強大であることが示された。今後、臨床面での検討を要するが、妊婦への glucocorticoid 1 日複数回投与による危険性を警鐘したものとして、臨床医学に貢献するものであり、学位論文に価すると判定される。